

Skuteczne leczenie dazatynibem u chorej z nawracającą toksycznością wątrobową towarzyszącą podawaniu imatynibu i nilotynibu

Successful therapy with dasatinib in patient with recurrent liver toxicity associated with imatinib and nilotinib administration

Tomasz Sacha

Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Imatynib, dazatynib i nilotynib charakteryzują się różną aktywnością wobec kinaz tyrozynowych. Determinuje to odmienny w wypadku każdego z tych inhibitorów profil toksyczności. W niniejszej pracy opisano przypadek chorej na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonej początkowo imatynibem. Dzięki zastosowanej terapii uzyskano większą odpowiedź molekularną. Toksyczność wątrobową 3. stopnia była przyczyną 3-miesięcznego okresu odstawienia leku. Po ustąpieniu objawów toksyczności wdrożono leczenie dazatynibem, któremu towarzyszyły nasilone objawy niepożądane: bóle kręgosłupa, mięśni i kości oraz ogólne złe samopoczucie, co było przyczyną odmowy kontynuowania terapii tym lekiem. Po miesiącu stosowania nilotynibu doszło do ponownego pojawienia się objawów uszkodzenia wątroby o podobnym, jak podczas leczenia imatynibem, nasileniu. Po odstawieniu leku i ustąpieniu objawów toksyczności wątrobowej ponownie wdrożono terapię dazatynibem, któremu nie towarzyszyły już uprzednio zgłaszane dolegliwości. Dawkę leku zmniejszono z powodu wystąpienia małopłytkowości. W trakcie terapii nie odnotowano nawrotu objawów toksyczności wątrobowej. Dzięki zastosowanemu leczeniu uzyskano całkowitą odpowiedź molekularną.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, toksyczność wątrobową

Hematologia 2012; 3, 3: 267–270

Abstract

Imatinib, dasatinib and nilotinib have different activity against tyrosine kinases. It determines a different toxicity profile of those inhibitors. The case of patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated initially with imatinib is described. The patient achieved major molecular response, but the therapy was interrupted for three months due to 3. grade liver toxicity. After the symptoms have been resolved dasatinib was introduced. The patient were suffering however from severe vertebral spine, muscle and bone pains and malaise and refused further treatment with dasatinib. After one month of nilotinib administration symptoms of liver toxicity reoccurred with the same intensity as during therapy with imatinib. Nilotinib

Adres do korespondencji: Tomasz Sacha, Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

was discontinued. After the symptoms have been resolved dasatinib was reintroduced without intolerance signs observed before. Due to a thrombocytopenia the dosage of dasatinib was reduced. Liver toxicity signs did not reoccur during further dasatinib therapy which resulted in complete molecular response.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, liver toxicity

Hematologia 2012; 3, 3: 267–270

Wprowadzenie

Zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem, istotnym przedłużeniem przeżycia, a — być może — nawet szansą na całkowite wyleczenie. Wyniki badań klinicznych u pacjentów, którzy osiągnęli większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*), pozwalają prognozować wieloletnie przeżycia wolne od progresji choroby [1, 2]. Koniecznym warunkiem osiągnięcia tak dobrych rezultatów jest odpowiednio systematyczne i długotrwałe przyjmowanie leków. Imatynib, dazatynib i nilotynib charakteryzują się różną aktywnością wobec kinaz tyrozynowych. Wynika z tego odmienny profil toksyczności każdego z tych leków.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej na CML w fazie przewlekłej, u której w toku leczenia imatynibem uzyskano MMR, jednak objawy toksyczności wątrobowej zmusiły do odstawienia leku na 3 miesiące. Toksyczność wątrobowa pojawiła się także w trakcie leczenia nilotynibem. Terapię kontynuowano dazatynibem w dawce zmniejszonej z powodu nawracającej małopłytkowości. W wyniku zastosowanego leczenia osiągnięto całkowitą odpowiedź molekularną (CMR, *complete molecular response*).

Opis przypadku

U 52-letniej chorej na CML w fazie przewlekłej, rozpoznanej w lipcu 2006 roku, w badaniu cytogenetycznym we wszystkich 20 analizowanych metafazach wykryto chromosom Filadelfia (Ph, *Philadelphia*), a w badaniu molekularnym — transkrypt genu *BCR/ABL1* o typie b2a2. Obliczone wskaźniki rokownicze Sokala i Hasforda odpowiadały niskiemu ryzyku.

Wdrożonemu leczeniu imatynibem w dawce 400 mg/dobę od początku towarzyszyły objawy niepożądane, w postaci nudności, wymiotów, bólów kostno-stawowych, wysypki na skórze, obrzęku

powiek i twarzy oraz zaburzeń smaku. Objawy te miały niewielkie nasilenie (1. stopień według Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]) i ustąpiły samoistnie po 8 dniach leczenia. Po 2 tygodniach leczenia osiągnięto całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*), a po 12 miesiącach terapii uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCgR, *complete cytogenetic response*) i MMR. Jednocześnie odnotowano wzrost aktywności transaminaz (aminotransferazy asparaginianowej [AST, *aspartate aminotransferase*] do 626 IU/l, aminotransferazy alani- nowej [ALT, *alanine aminotransferase*] do 506 IU/l), odpowiadający 3. stopniowi toksyczności według WHO. Lek odstawiono i wykluczono inne przyczyny zaburzeń czynności wątroby.

Do normalizacji powyższych parametrów doszło po 3 miesiącach przerwy w terapii imatynibem. Zdecydowano o kontynuacji leczenia dazatynibem w dawce 100 mg/dobę. Od początku leczenia występowały nasilone objawy niepożądane: silny ból kręgosłupa, mięśni i kości, ból szyi w okolicy gruczołu tarczowego, stały, silny ból głowy, nudności oraz ogólne złe samopoczucie. Nasilenie powyższych objawów spowodowało, że pacjentka odmówiła kontynuowania leczenia dazatynibem po 14 dniach jego stosowania.

Po ustąpieniu zgłaszanych dolegliwości (24 h po odstawieniu dazatynibu) lek ten zastąpiono nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg//dobę. Po miesiącu leczenia doszło do ponownego wzrostu aktywności transaminaz wskazującego na 3. stopień toksyczności według WHO. Po 2 tygodniach od odstawienia leku aktywność transaminaz powróciła do normy. Wyniki badań hematologicznych wskazywały na utrzymywanie się CHR, CCgR oraz MMR.

Wspólnie z pacjentką postanowiono jeszcze raz podjąć próbę wdrożenia terapii dazatynibem. Rozpoczęciu leczenia w dawce 100 mg/dobę i samemu leczeniu tym razem nie towarzyszyły zgłaszane wcześniej dolegliwości. W trakcie terapii konieczne było zmniejszenie dawki leku z powodu nawracającej małopłytkowości o 4. stopniu toksyczności według WHO. Ostatecznie jest stosowana dawka

50 mg/dobę. Mimo niewielkiej dawki, w trakcie terapii obserwowano stopniowy spadek liczby transkryptu genu *BCR/ABL1*, aż do osiągnięcia całkowitej i trwałej CMR.

Dyskusja

Niepożądane objawy stosowania imatynibu, dazatynibu i nilotynibu można wiązać z pozorną selektywnością TKI wobec kinazy tyrozynowej *BCR/ABL* i blokowaniem innych dróg sygnałowych. Wspomniane wyżej inhibitory blokują w białku enzymatycznym miejsce przeznaczone dla cząsteczki adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*). Występuje ono w wielu kinazach tyrozynowych oraz w enzymach niebędących kinazami tyrozynowymi, a jego struktura przestrzenna jest cechą konstytutywną. Dlatego działanie TKI stosowanych w leczeniu CML nie ogranicza się do hamowania aktywności produktu genu *BCR/ABL1*; TKI mogą także wpływać na wiele różnych cząsteczek i inne procesy metaboliczne w komórkach, czego rezultaty nie zawsze można przewidzieć.

Toksyczność wątrobową imatynibu, mierzona jako wzrost aktywności aminotransferaz, nie jest częstym działaniem niepożądanym i w stopniu 3. (5–20-krotny wzrost aktywności aminotransferaz) lub 4. (> 20-krotny wzrost aktywności aminotransferaz) w przebiegu badań klinicznych pojawiała się u 1–5,1% chorych. Częstość występowania toksyczności wątrobowej, mierzonej jako wzrost stężenia bilirubiny, także była niewielka i nie przekraczała wspomnianych wyżej wartości; w stopniu 3. (3–10-krotny wzrost stężenia bilirubiny) lub 4. (> 10-krotny wzrost stężenia bilirubiny) obserwowano ją u 0,4–3,5% chorych [3–6]. Toksyczność wątrobową imatynibu dotyczy zarówno chorych otrzymujących dawkę 400 mg/dobę, jak i 600 mg/dobę, a ryzyko jej pojawienia się występuje także w późniejszym etapie leczenia — odnotowywano ją nawet w 18. miesiącu terapii [7]. Charakterystyczną kliniczną cechą toksyczności wątrobowej imatynibu jest jej ponowne pojawianie się przy próbie powrotu do terapii tym lekiem [8]. Może się to wiązać z faktem wywołania przez imatynib martwicy ogniskowej, a w niektórych przypadkach martwicy obejmującej większe obszary miąższu wątroby (głównie przestrzeni okołowrotnych) [9, 10]. Według zaleceń formułowanych przez producenta, imatynib można ponownie zacząć podawać po spadku aktywności aminotransferaz do wartości nieprzekraczającej 2,5-krotnego jej zwiększenia w stosunku do normy. Niektórzy autorzy, poza odstawieniem imatynibu, zalecają podawanie prednizonu lub metylprednizolonu w małych

lub średnich dawkach (25–40 mg/d.), co pozwala na powrót aktywności aminotransferaz do normy w ciągu 2–4 tygodni i na ponowne wdrożenie leczenia imatynibem [11].

Ze względu na długotrwałe (3 miesiące) utrzymywanie się znacznie podwyższonej aktywności aminotransferaz u opisywanej chorej zdecydowano o modyfikacji leczenia i zastosowaniu w dalszej terapii jedyne go dostępnego wówczas inhibitora II generacji — dazatynibu. Zwiększenie aktywności aminotransferaz pod wpływem dazatynibu należy do rzadkości. W trakcie leczenia drugiego rzutu wspomina się o wzroście aktywności aminotransferaz u 4–8% chorych, ale dotyczy to osób opornych na imatynib w fazie kryzy blastycznej [12]. W trakcie badania DASISION (*Dasatinib v. Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase CML*), w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania dazatynibu w leczeniu pierwszego wyboru, zdarzyło się to u jednego chorego spośród 258 ocenianych [13].

Zespół objawów towarzyszących wdrożeniu leczenia dazatynibem był przyczyną rezygnacji pacjentki z kontynuowania terapii tym lekiem. Rozważono kontynuację leczenia nilotynibem, biorąc pod uwagę fakt, że zastosowanie tego leku u chorych nietolerujących imatynibu wiąże się z niewielkim ryzykiem wystąpienia nietolerancji krzyżowej — jej częstość szacuje się na około 7% [14]. W cytowanym badaniu ponowny wzrost aktywności aminotransferaz wystąpił u jednego chorego spośród 4 pacjentów otrzymującego nilotynib, u których zjawisko to wystąpiło trwale przynajmniej w stopniu 2. podczas leczenia imatynibem. Jednak nilotynib stosowany w leczeniu pierwszego wyboru częściej niż imatynib wywoływał wzrost aktywności zarówno ALT (odpowiednio u 73% i 20% chorych), jaki i AST (odpowiednio u 48% i 23% chorych), co wskazuje, że nie jest on pozbawiony działania hepatotoksycznego. Należy zaznaczyć, że odsetek chorych, u których doszło do wzrostu aktywności tych aminotransferaz w stopniu 3. lub 4. według WHO, nie przekroczył 9%, a odsetek chorych, u których z tego powodu lek odstawiono, był mały i porównywalny we wszystkich badanych grupach [15].

Ponowne pojawienie się toksyczności wątrobowej, wyrażającej się u opisywanej w niniejszej pracy chorej znacznym wzrostem aktywności aminotransferaz, było przyczyną odstawienia nilotynibu i po unormowaniu się ich aktywności ponownej, tym razem pomyślnej, próby zastosowania dazatynibu. Wdrożeniu terapii tym lekiem nie towarzyszyły odczuwane poprzednio przez chorą objawy niepożądane. Zwykle są one obserwowane podczas kilku pierwszych dni leczenia dazatynibem, ustępują sa-

moistnie i nie powracają w trakcie dalszej terapii. W badaniach nad dazatynibem, stosowanym w leczeniu zarówno drugiej, jak i pierwszej linii, częstość występowania toksyczności hematologicznej była większa niż obserwowana w przypadku stosowania imatynibu [13, 16]. Wiąże się to najprawdopodobniej z wykazaną w badaniach *in vitro* znacznie większą siłą oddziaływania blokującego kinazę BCR/ABL dazatynibu w porównaniu z pozostałymi TKI [17]. Oznacza to jednak możliwość, że w sytuacji konieczności nawet znacznego zmniejszenia dawki tego leku (jak w przypadku opisywanej pacjentki) zachowuje on swoją aktywność przeciwbiałaczkową.

W opisanym przypadku dazatynib zdołał pogłębić istniejącą odpowiedź, doprowadzając do uzyskania CMR, która jest trwała. Gen *BCR/ABL1* pozostaje u tej chorej niewykrywalny metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym RQ-PCR (*real-time quantitative polymerase chain reaction*) o czułości 10^{-5} , nieprzerwanie przez ostatnie 3 lata.

Piśmiennictwo

- Alvarado Y., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Significance of sub-optimal response to Imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in long-term outcome for patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML). *Cancer* 2009; 115: 3709–3714.
- Baccarani M., Cortez J., Pane F. i wsp. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6041–6051.
- Kong J.H., Yoo S.H., Lee K.E. i wsp. Early imatinib mesylate-induced hepatotoxicity in chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol.* 2007; 118: 205–208.
- O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. i wsp. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
- Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R. i wsp. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 935–942.
- Talpaz M., Silver R.T., Druker B.J. i wsp. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928–1937.
- Cross T.J., Bagot C., Portmann B., Wendon J., Gillett D. Imatinib mesylate as a cause of acute liver failure. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 189–192.
- Pariante A., Etchary F., Cales V., Laborde Y., Ferrari S., Biour M. Imatinib mesylate-induced acute hepatitis in a patient treated for gastrointestinal stromal tumor. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 785–787.
- James C., Trouette H., Marit G., Cony-Makhoul P., Mahon F.X. Histological features of acute hepatitis after imatinib mesylate treatment. *Leukemia* 2003; 17: 978–979.
- Ohyashiki K., Kuriyama Y., Nakajima A. i wsp. Imatinib mesylate-induced hepato-toxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated ocal necrosis resembling acute viral hepatitis. *Leukemia* 2002; 16: 2160–2161.
- Ferrero D., Pogliani E.M., Rege-Cambrin G. i wsp. Complete reversion of imatinib-induced hepatotoxicity in chronic myeloid leukemia patients by low-intermediate dose corticosteroid. *Blood* 2005; 106: abstrakt 4856.
- Cortes J., Rousselot P., Kim D.W. i wsp. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007; 109: 3207–3213.
- Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
- Cortes J.E., Hochhaus A., le Coutre P.H. i wsp. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood* 2011; 117: 5600–5606.
- Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. i wsp. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251–2259.
- Shah N.P., Kim D.W., Kantarjian H. i wsp. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Hematologica* 2010; 95: 232–240.
- Shah N.P., Tran C., Lee F.Y., Chen P., Norris D., Sawyers C.L. overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.